



TITLE:

エンドキサン投与により発生したと考えられる膀胱腫瘍の1例

AUTHOR(S):

加藤, 良成; 辻橋, 宏典; 松浦, 健; 金子, 茂男; 井口, 正典; 秋山, 隆弘

CITATION:

加藤, 良成 ...[et al]. エンドキサン投与により発生したと考えられる膀胱腫瘍の1例. 泌尿器科紀要 1981, 27(11): 1383-1387

ISSUE DATE:

1981-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123238>

RIGHT:

エンドキサン投与により発生したと 考えられる膀胱腫瘍の1例

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

加 藤 良 成・辻 橋 宏 典

松 浦 健・金 子 茂 男

井 口 正 典・秋 山 隆 弘

A CASE OF BLADDER TUMOR SEEMED TO BE ASSOCIATED WITH CYCLOPHOSPHAMIDE

Yoshinari KATO, Hironori TSUJHASHI,

Takeshi MATSUURA, Shigeo KANEKO,

Masanori IGUCHI and Takahiro AKIYAMA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)

A 54-year-old woman was diagnosed as Hodgkin's disease in 1979, and treated with cyclophosphamide, vincristine, vinblastine and prednisolone for a year. She was given a total dose 18g cyclophosphamide 50 mg daily. Hemorrhagic cystitis appeared 10 months after the beginning of the therapy and recurrent hematuria persisted for 3 months. Therefore cyclophosphamide was discontinued. One month after the cessation, necrotic tissues which contained many cells seemed to be malignant were discharged in the urine. Since cystoscopy revealed a broadbased bladder tumor on the posterior wall, the tumor was resected transurethrally. Histological examination of the specimens did not ascertain the diagnosis of bladder carcinoma. Three months after the operation bladder tumor appeared again, and had no malignancy in histopathologic examination. However we think this case may have a malignant feature in future because of its recurrent character, and should be followed up very carefully.

Key words: Bladder tumor, Hemorrhagic cystitis, Cyclophosphamide

は じ め に

各種悪性疾患および一部の良性疾患にも多用されているエンドキサンの副作用として出血性膀胱炎はよく知られているが、エンドキサン使用後に発生した膀胱腫瘍も最近注目をあびつつある。最近われわれはホジキン病治療のためにエンドキサンの投与を受けた後に発生した膀胱癌が非常に疑われる症例を経験したので若干の文献的考察とともに報告する。

症 例

Y.T. (013-6-623-8) 54歳。

主訴：肉眼的血尿，壊死組織様物質の尿中排出。

初診：1980年9月26日。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：14年前子宮筋腫にて子宮摘出術。

現病歴：1979年8月右季肋部痛と発熱のため某院を受診し、リンパ節生検によりホジキン病と診断された。以後約1年間にわたりエンドキサンを毎日50mg経口投与された。同時に6-MP、ビンクリスチン、ビンブラスチン、プレドニンも併用された（Fig. 1）。1980年5月より排尿困難，肉眼的血尿が出現し，8月には壊死組織様物質の尿中排出が見られ，組織学的には壊死組織のなかにクロマチンに富み不整な核を有す

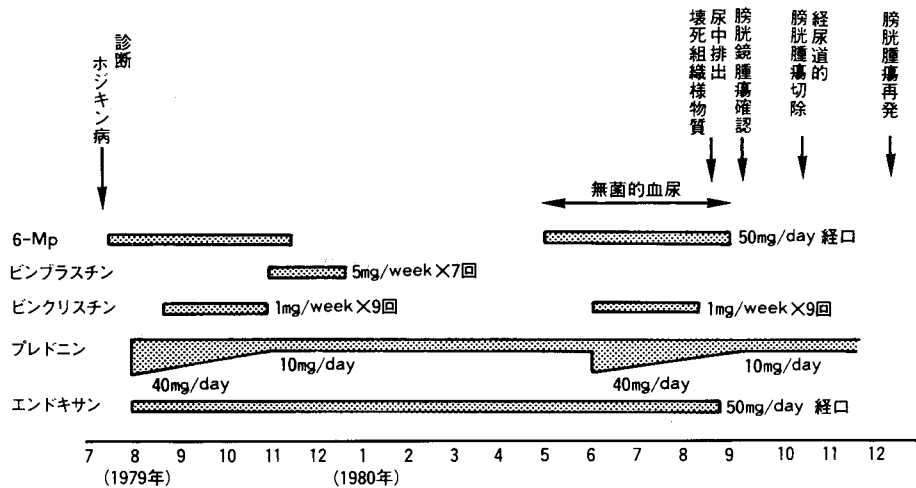


Fig. 1. 臨床経過

る腫瘍細胞が多数認められた (Fig. 2). そのため某院にて膀胱鏡検査が施行され膀胱後壁に腫瘍が認められたため、精査および治療の目的で当科に入院となった。

初診時現症：身長 144 cm, 体重 46 kg, 栄養良, 血圧 100~60 mmHg, 脈拍数 72/分, 規則性, 体温 37.1°C, 眼瞼結膜に貧血はなく眼球結膜に黄染は認めない。胸部理学所見では異常なく, 腹部理学所見では肝を 2 横指触知する以外は特記すべきことはない。なおホジキン病は初診時に寛解状態にある。

初診時検査成績：尿所見：軽度混濁, 比重 1017, pH 5.5, 蛋白 (-), 糖 (-), 赤血球 1~2, 白血球多数, 扁平上皮 (+), 尿細菌 (-). 血算：赤血球 $371 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球 $4800/\text{mm}^3$, Hb 12.2 g/dl, Ht 36.2 %, 血小板 $25.9 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血液化学検査：Na 143 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Cl 106 mEq/L, Ca 8.9 mg/dl, Pi 4.2 mg/dl, 尿酸 4.4 mg/dl, BUN 21 mg/dl, クレアチニン 0.7 mg/dl, 総蛋白 6.2 g/dl, アルブミン 3.8 g/dl, 総ビリルビン 0.4 mg/dl, Al-Pase 194 U, GOT 20 単位, GPT 28 単位, LDH 208 単位. 凝固止血検査：出血時間 2 分, プロトロンビン時間 10.0 秒, 部分トロンボプラスチン時間 28.5 秒, フィブリノーゲン 390 mg/dl, CEA 2.0 ng/ml. 尿細胞診Ⅱ°.

膀胱鏡検査：後壁頂部に広基性で周辺に壊死組織の付着した腫瘍を認めた。粘膜は全体的に充血性であった。

レ線学的所見：排泄性腎盂造影では上部尿路に特に著変を認めなかった。膀胱 2 重造影では粘膜の集中, 壁の硬化像は認められなかった。

以上の検査所見より low stage の膀胱腫瘍と診断

し, 1980年10月15日に punch biopsy ならびに TUR-bt を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍の粘膜層はほとんど脱落し, 1 層の再生上皮が認められるのみであり, また残存する上皮もほとんどが剝離し, 強い線維化が認められた (Fig. 3). 一方間質でも線維芽細胞の増生が強く, ところにより核濃染性の細胞や異型の強い空胞化した細胞, また核分裂の強い細胞が散見された (Fig. 4). 以上の所見は細胞レベルで見ると悪性という診断も可能であったが, 上皮細胞もほとんど脱落しており膀胱癌との確定診断はつけがたく, 全体像から見ると肉芽腫性変化の強い非特異的炎症とも考えられた。

術後経過：術後経過は良好で補助的療法は行わず, 術後第20病日に略治退院した。その後外来で経過観察していたが, 術後 2 カ月目に顕微鏡的血尿が出現し, 膀胱鏡検査にて前回と同じ後壁に 2 個の広基性の腫瘍が認められたため (Fig. 5), 確定診断のために punch biopsy を施行した。組織学的検査では著明な循環障害を伴った炎症性変化を示し, 前回と同様細胞レベルでは悪性像が認められるものの, 全体像としては膀胱癌の確定診断は得られなかった。以後外来にて経過観察中であるが, 1981年 4 月現在腫瘍の再発は認めていない。

考 察

エンドキサン投与後に膀胱癌が発生したとの報告は, 1971 年に Worth¹⁾ が 2 例の移行上皮癌を報告して以来, 10 年間に 22 例の報告がなされている (Table 1). これら 22 例の組織型は移行上皮癌が 14 例と多く, 次いで扁平上皮癌が 5 例に発生している。エンドキサ

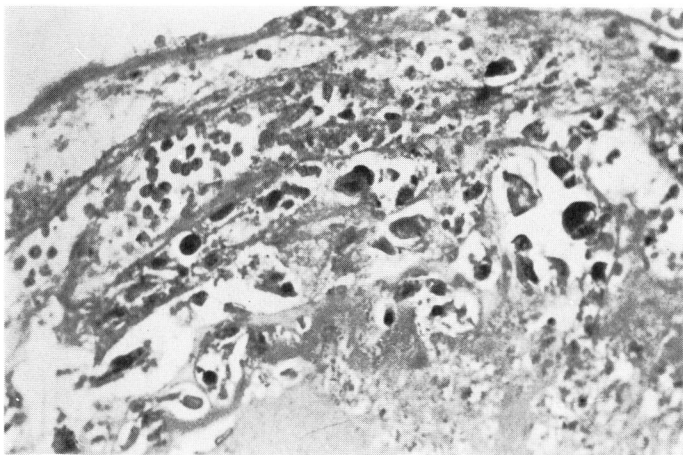


Fig. 2. 尿中に排出された壊死組織様物質の組織所見. 核濃染性で不整な細胞が多数認められる ($\times 400$).

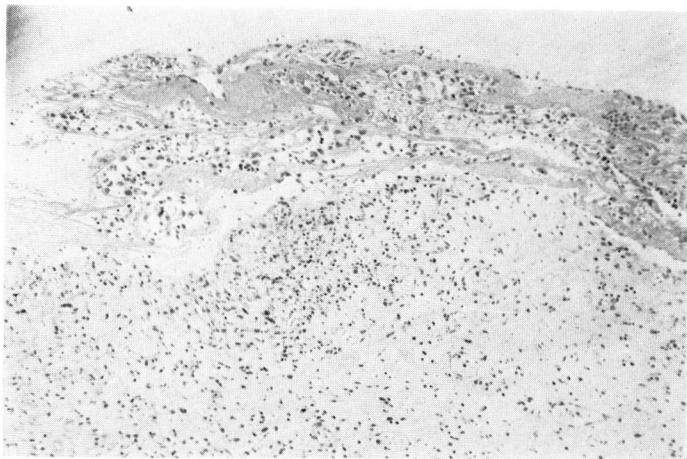


Fig. 3. 経尿道的に切除された膀胱腫瘍の組織的所見. 上皮はほとんど脱落している (弱拡大, $\times 100$).

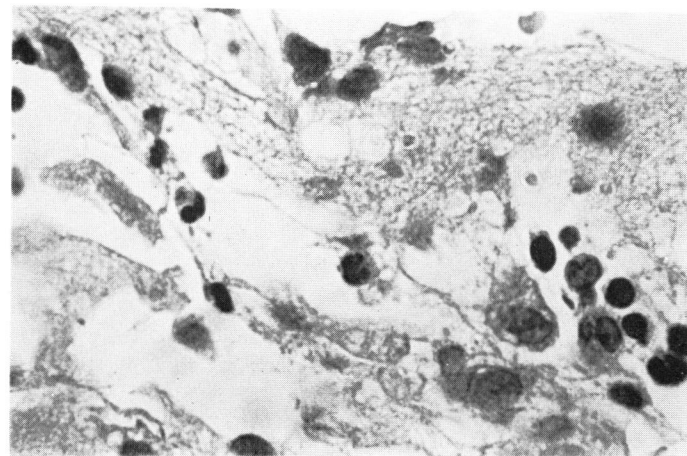


Fig. 4. Fig. 3 に同じ. 核濃染性細胞, 異型の強い空胞化した細胞, 核分裂像の認められる細胞が散見される (強拡大, $\times 400$).

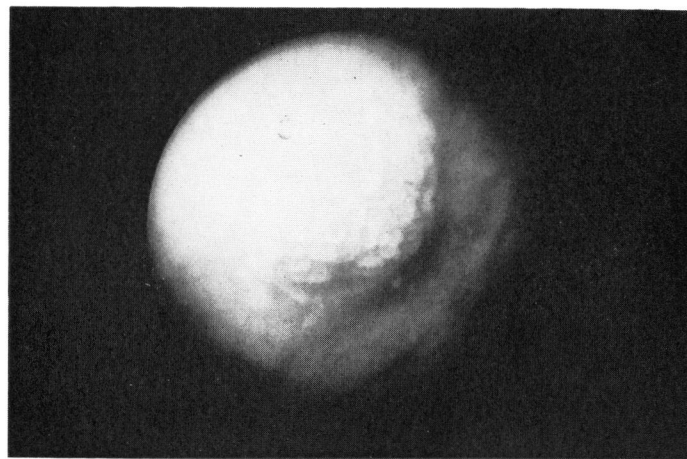


Fig. 5. 再発腫瘍の膀胱鏡写真. 膀胱後壁に認められ, 広基性で周囲の炎症性変化は少ない.

Table 1

No	年齢	性	原発性腫瘍	膀胱腫瘍	投与期間 (年)	総投与量 (g)	出血性 膀胱炎	投与中止から膀胱腫瘍 発生までの期間 (年)	報 告 者
1	49	♂	ホジキン病	移行上皮癌	2	100-150mg/day	+	短 期 間	Worth ¹
2	67	♂	リンパ肉腫	移行上皮癌	3	150mg/day	+	短 期 間	Worth
3	12	♂	ホジキン病	線維肉腫	7.5	不 詳	+	短 期 間	Rupprecht ²
4	73	♂	骨髄腫	移行上皮癌	4	138g	+	1 年	Dale & Smith ³
5	61	♂	マクログロブリン血症	移行上皮癌	0.5	不 詳	+	8 か 月	Dale & Smith
6	68	♂	骨髄腫	移行上皮癌	6	53g	-	短 期 間	Weinstein ⁴
7	65	♀	ホジキン病	移行上皮癌	6	200g	+	短 期 間	Ansell ⁵
8	66	♀	濾胞性リンパ腫	移行上皮癌	5	100g	+	短 期 間	Ansell
9	52	♂	骨髄腫	扁平上皮癌	5.5	295g	+	17 か 月	Wall ⁶
10	62	♂	骨髄腫	扁平上皮癌	6	252g	+	短 期 間	Wall
11	40	♂	ホジキン病	扁平上皮癌	3	147g	+	10 年	Wall
12	66	♂	骨髄腫	未分化細胞癌	4	192g	-	2 年	Wall
13	66	♂	骨髄腫	扁平上皮癌	3	114g	+	短 期 間	Wall
14	65	♂	ホジキン病	移行上皮癌	6	125g	+	短 期 間	Richtsmeyer ⁷
15	44	♂	ホジキン病	腺癌	4 週	3g	+	4.5 年	Peason ⁸
16	60	♂	骨髄腫	移行上皮癌	3	77g	+	短 期 間	北村 ⁹
17	42	♂	リンパ肉腫	移行上皮癌	7	255g	+	短 期 間	Fairchild ¹⁰
18	46	♀	卵巣嚢胞腺癌	扁平上皮癌	8	150g	-	短 期 間	Fairchild
19	55	♀	ホジキン病	移行上皮癌	3	77g	+	短 期 間	Fairchild
20	51	♀	肺扁平上皮癌	移行上皮癌	3	216g	+	2 年	Durkee ¹¹
21	52	♀	骨髄腫	移行上皮癌	5.5	292g	+	2 年	Durkee
22	51	♂	慢性リンパ性白血病	移行上皮癌	4	144g	+	短 期 間	Durkee

ン投与期間は最短で4週間、最長で9年間で平均投与期間は4年8カ月であるが、投与期間が短くても癌の発生は充分起こりうることを示している。エンドキサン投与量は3~292gで平均162gであり、一般的に総投与量50gを越えたものに癌の発生をみているが、Peasonら(1978)⁸⁾はわずか3gの投与後に発生した膀胱癌を報告している。原疾患は多発性骨髄腫瘍、ホジキン病が多く、これはこの2疾患に対するエンドキサンの使用頻度が高いためであると考えられる。しかし、エンドキサンは現在多くの良性疾患にも多用されているが、これらからの膀胱癌の発生は全く報告されておらず、この事実はエンドキサンによる膀胱癌の発生機序に関して興味ある示唆を与えていると思われる。すなわち膀胱癌発生にはエンドキサンそのものの作用に加えて、癌患者における免疫低下状態などが関与しているものと想像される。

大多数の症例は投与中止直後または短期間後に膀胱癌が発生しているが、なかには4年5カ月を経た後から血尿が出現し膀胱癌の発見されたものや、投与中止後10年を経て血尿の再発があり膀胱癌が発見された症例もある点から、特に原疾患が悪性腫瘍の場合には、投与中止後も症状の有無にかかわらず定期的な観察が必要であると考えられる。さらに膀胱癌が発生する以前に出血性膀胱炎の既往のある症例は19例(86%)である点から、エンドキサン投与により出血性膀胱炎が出現した症例に対しては、定期的な尿細胞診や膀胱鏡検

査などより一層慎重な経過観察が必要であると考えられた。

エンドキサンによる癌発生機序はまだ推論の域を出ておらず、エンドキサンの直接発癌作用、免疫抑制作用、ウイルスの関与などが報告されている^{4,8,11)}。エンドキサン投与後に膀胱癌以外の悪性腫瘍が発生したとの報告はBashourら(1973)¹²⁾の報告したmalignant müllerian tumorの1例のみであり、エンドキサンの全身的作用である免疫抑制作用からのみでは膀胱癌発生機序は説明しにくい。Koss(1967)^{13,14)}はエンドキサンをラットに静脈注射し膀胱上皮を検討した結果、まず膀胱上皮の壊死が起こり、その後急速な上皮の再生および過形成が起こることを報告している。またCox(1979)¹⁵⁾はこの過形成に着目して次のような仮説をたてている。すなわち上皮の再生および過形成の時期には、非常に多くの細胞が急速な細胞周期のなかに置かれ、この時尿中に排泄されたエンドキサンの代謝産物は核酸の復写を障害し、発生学的に発癌性を与えるという仮説である。実際ほとんどの症例が膀胱癌発生前に出血性膀胱炎を認めており、局所作用である出血性膀胱炎が発癌の引き金となっていることはおおいに予想される。

われわれの症例は明らかな出血性膀胱炎の後に2度の肉眼的腫瘍発生を見、いずれも組織学的には悪性の確定診断を得られなかったが、3カ月という短期間に再発している点や、組織中に認められた核濃染性の強

い細胞や核分裂細胞などのいわゆる悪性細胞が混在していた点などから、出血性膀胱炎からまさに発癌に至る過程ではなかろうかと考えている。ところで一般的に出血性膀胱炎の際には細胞診上異型細胞が多数出現し、悪性細胞との鑑別は非常に難しいと言われており¹⁶⁾、われわれの症例も出血性膀胱炎との鑑別を慎重に行なわなければいけないところであるが、2度目の腫瘍においては周囲の炎症性変化も少なく、また投与中止後3カ月も経て発生しており、肉眼的像および発生時期から考えて出血性膀胱炎とは考えにくいと思われる。

今後も慎重な経過観察を行なっていく、時期を逸さずに適切な治療を施したいと考えている。

結 語

54歳女子のエンドキサンによる出血性膀胱炎後に発生した膀胱腫瘍の1例を報告した。自験例は組織学的に膀胱癌との確定診断は得られていないが、その臨床経過より、出血性膀胱炎からまさに発癌に至る過程をしめす症例ではないかと考えている。

本論文の要旨は第93回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

稿を終るにあたり、御校閲を賜った恩師栗田 孝教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Worth PHL: Cyclophosphamide and the Bladder. *Brit Med J* **3**: 182, 1971
- 2) Rupprecht L, Blessing MH: Fibrosarcoma of the bladder after seven-year chemotherapy of Hodgkin's disease in childhood. *Dtsch Med Wschr* **98**: 1663~1665, 1973
- 3) Dale GA, Smith RB: Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide. *J Urol* **112**: 603~604, 1974
- 4) Weinstein SH, Millemann LA, Schmidt JD: Cyclophosphamide. *J Urol* **114**: 157, 1975
- 5) Ansell ID, Castro JE: Carcinoma of the bladder complicating cyclophosphamide therapy. *Brit J Urol* **47**: 413~418, 1975

- 6) Wall RL, Clausen KP: Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. *N Engl J Med* **293**: 271~273, 1975
- 7) Richtsmeier AJ: Urinary-bladder tumors after cyclophosphamide. *N Engl J Med* **293**: 1045~1046, 1975
- 8) Pearson RM, Soloway MS: Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology* **11**: 437~447, 1978
- 9) 北村憲也・片岡喜代徳・藤岡秀樹・柏井浩三：Cyclophosphamide 投与中に発生した膀胱腫瘍の1例。臨 泌 **32**: 1073~1076, 1978
- 10) Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP: The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* **122**: 163~164, 1979
- 11) Durkee C, Benson R: Bladder cancer following administration of cyclophosphamide. *Urology* **16**: 145~148, 1980
- 12) Bashoor BN, Mancor K, Rance CP: Malignant mixed müllerian tumor of the cervix following cyclophosphamide therapy for nephrotic syndrome. *J Pediatr* **82**: 292~294, 1973
- 13) Koss LG: A light and electron microscopic study of the effects of a single dose of cyclophosphamide on various organs in the rat. I. The urinary bladder. *Lab Invest* **16**: 44, 1967
- 14) Koss LG: Some ultrastructural aspects of experimental and human carcinoma of the bladder. *Cancer Res* **37**: 2824, 1977
- 15) Cox PJ: Cyclophosphamide cystitis and bladder cancer. A Hypothesis. *Europ J Cancer* **15**: 1071, 1979
- 16) Forni AM, Koss LG, Geller W: Cytological study of the effect of cyclophosphamide on the epithelium of the urinary bladder in man. *Cancer* **17**: 1348~1355, 1964

(1981年4月27日受付)